



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina Veterinaria

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Salmonella enterica* aislada de cerdos faenados en un matadero de Lima Metropolitana

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Arnold Walter RÍOS CAPCHA

ASESOR

Daphne Doris RAMOS DELGADO

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ríos A. Determinación del perfil de resistencia antibiótica de *Salmonella enterica* aislada de cerdos faenados en un matadero de Lima Metropolitana [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2018.



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

912
45

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día **Miércoles 30 de Mayo de 2018**, a las **12:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° 0137-EPMV/FMV-2018, integrado por los siguientes profesores:

MV Mg. Miguel Angel Vilca López	Presidente del Jurado
Dra. MV Daphne Ramos Delgado	Asesor de la Tesis
MV Mg. Siever Miguel Morales Cauti	Miembro del Jurado
MV Antonio Ampuero Bustillo	Miembro del Jurado

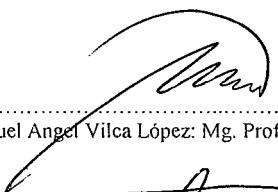
Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don: **RIOS CAPCHA, ARNOLD WALTER** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesis:

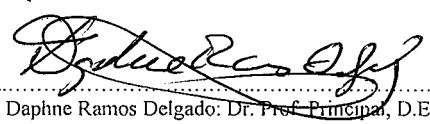
“DETERMINACIÓN DEL PERFIL DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE *Salmonella entérica* AISLADA DE CERDOS FAENADOS EN UN MATADERO DE LIMA METROPOLITANA”,

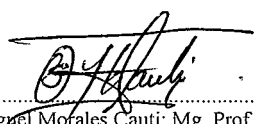
Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesis y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **DIECIOCHO (18)**.

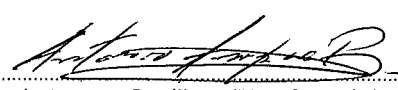
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesis, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **12:50 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesis en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:


Miguel Angel Vilca López: Mg. Prof. Principal, D.E


Daphne Ramos Delgado: Dr. Prof. Principal, D.E.


Siever Miguel Morales Cauti: Mg. Prof. Asociado T.C.


Antonio Ampuero Bustillos: MV Prof. Asociado D.E.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 0137-EPMV/FMV-2018.

PRESIDENTE :

.....
MIGUEL ANGEL VILCA LÓPEZ

MIEMBROS :

.....
DAPHNE RAMOS DELGADO

Asesor de la Tesis

.....
SIEVER MIGUEL MORALES CAUTI

.....
ANTONIO AMPUERO BUSTILLOS

San Borja, 30 de Mayo de 2018

V° B°

.....
Dra. Daphne Ramos Delgado
Directora
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

DEDICATORIA

Esta tesis se lo dedico a:

*A Dios, por el regalo de vida
por cada día y por la
oportunidad de este desafío.*

*A mi familia, por el inmenso
amor y apoyo durante cada
etapa de mi vida.*

*A mi querida abuela
Emiliana Marcelina, mi
ejemplo a seguir,
gracias a ti aposté por
esta hermosa carrera.*

AGRADECIMIENTOS

Mi total agradecimiento a la Dra. Daphne Ramos, mi directora de tesis, por el apoyo constante y asesoramiento en mi meta de realizar este trabajo.

Al Dr. Siever Morales, por el apoyo y consejos brindados en el desarrollo de este trabajo.

Al Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por el apoyo brindado en el procesamiento de muestras.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	viii
LISTA DE ANEXOS	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	4
2.1. Etiología.....	4
2.2. Taxonomía	5
2.3. Epidemiología	5
2.4. Transmisión.....	6
2.5. Manifestación clínica	7
2.6. Patogenia.....	7
2.7. Factores de virulencia.....	8
2.8. ANTIBIOTICOS EMPLEADOS EN EL AMBITO DE SALUD HUMANA Y ANIMAL CONTRA <i>Salmonella</i>	8
2.8.1. Antibióticos β -lactámicos.....	8
2.8.2. Cefalosporinas.....	9
2.8.3. Aminoglucósidos	9
2.8.4. Quinolonas y fluoroquinolonas	10
2.8.5. Cloranfenicoles	11
2.8.6. Lincosamidas	12
2.8.7. Nitrofuranos	12
2.8.8. Sulfamidas.....	13
2.8.9. Tetraciclinas	14
2.9. RESISTENCIA BACTERIANA.....	15
2.10. DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA	16
2.11. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	17
2.11.1. Inactivación enzimática de antibióticos.....	17
2.11.2. Alteraciones en la acumulación intracelular.....	17

2.11.3. Cambios en la diana o punto de acción.....	17
2.12. TÉCNICA DE DETECCIÓN DE RESISTENCIA BACTERIANA	18
2.13. Producción de cerdos en el Perú.....	18
2.14. Importancia en Salud Pública.....	19
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
3.1. Lugar y tiempo	22
3.2. Descripción del material experimental.....	22
3.3. Diseño experimental y observacional	23
IV. RESULTADOS	26
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES.....	32
VII. RECOMENDACIONES.....	33
VIII. BIBLIOGRAFIA CITADA.....	34
IX. ANEXOS.....	44

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar el perfil de resistencia antibiótica de cepas de *Salmonella enterica* aisladas durante el proceso de beneficio de cerdos en un matadero de Lima Metropolitana. Se utilizaron 148 cepas de un cepario de *Salmonella enterica* aisladas de muestras de heces y ganglios mesentéricos de cerdos. La evaluación antibiótica se realizó por el método de difusión de disco (Kirby Bauer), se consideraron 13 antibióticos de uso frecuente en medicina humana, de los cuales la mayoría de ellos son usados también en cerdos como profilácticos y promotores de crecimiento. Se presentó una resistencia general del 100% de cepas hacia la tetraciclina; mientras que se presentó un 100% de sensibilidad frente a ciprofloxacino. El estudio evidenció que el 100% (n=148/148) de cepas son resistentes a por lo menos un antibiótico. Por lo tanto, en nuestro país hay la necesidad de establecer un monitoreo continuo para determinar si hay un debido uso de los antibióticos y también la presencia de resistencia y/o multirresistencia en la *Salmonella*, las cuales son de mucha importancia en la salud pública.

Palabras claves: *Salmonella enterica*, cerdos, resistencia antibiótica

ABSTRACT

The aim of the present work was to determine the profile of antibiotic resistance of *Salmonella enterica* strains isolated during the pig slaughter in a slaughter house in Metropolitan Lima. A total of 148 *Salmonella enterica* strains isolated from fecal samples and mesenteric nodes of pigs were used. The antibiotic evaluation was performed by the disc diffusion method (Kirby Bauer), 13 antibiotics were considered of frequent use in human medicine, of which most of them are also used in pigs production as prophylactic and growth promoters. There was a 100% general resistance of strains to tetracycline; while there was a 100% sensitivity to ciprofloxacin. The study showed that 100% (n = 148/148) of strains are resistant to at least one antibiotic. Therefore, in our country there is a need to establish a continuous monitoring to determine if there is a proper use of antibiotics and also the presence of resistance and / or multiresistance in *Salmonella*, which are great importance in the public health.

Key words: *Salmonella enterica*, pig, antibiotic resistance.

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro 1. Incidencia de mecanismos de resistencia en los grupos más habituales de antibióticos.....	18
Figura 1. Distribución porcentual de la resistencia del total de cepas de <i>Salmonella enterica</i> de cerdos destinados a consumo(n=148) frente a 13 antibióticos.....	26
Figura 2. Distribución porcentual de la resistencia antibiótica total (resistentes e intermedios) del total de cepas de <i>Salmonella enterica</i> aisladas de cerdos destinados a consumo (n=148) frente a 13 antibióticos.	27

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Distribución porcentual de la resistencia de cepas de *Salmonella enterica* aisladas de muestras de heces de cerdo destinados a consumo (n=89) frente a 13 antibióticos. 44

Anexo 2. Distribución porcentual de la resistencia de cepas de *Salmonella enterica* aisladas de muestras de ganglios mesentéricos de cerdos destinados a consumo (n=59) frente a 13 antibióticos. 45

I. INTRODUCCIÓN

La salmonelosis es una enfermedad transmisible por alimentos (ETA) de distribución mundial, y también zoonótica, transmitido por cepas de *Salmonella* spp., son patógenos relevantes en el ámbito de la salud pública y la sanidad animal. La enfermedad en humanos se ha asociado al consumo de alimentos contaminados como carnes, verduras, frutas, leche y huevos. Las cepas de *Salmonella* spp., pueden afectar a diferentes especies animales entre ellas los cerdos que se han vinculado a brotes de enfermedad en humanos (Vadillo *et al.*, 2003; Cardoen *et al.*, 2009).

La salmonelosis después de la campilobacteriosis ha sido reportada como una zoonosis común en todos los países de la Unión Europea (UE) en el año 2016 se produjo 94,530 casos confirmados de salmonelosis en humanos. La tasa de notificación en la UE fue de 20.4 casos por 100,000 y este resultado es similar al de los 4 años anteriores: 20.9 (2015), 20.7 (2014), 20.3 (2013) y 21.9 (2012) (EFSA, 2017).

Salmonella Typhimurium ha sido reportada en cerdos, ganado vacuno, carnes de estas especies y en menor medida en aves de corral y su carne. En el año 2016 los casos de humanos infectados en la UE debido a *S. Typhimurium* monofásico se mantuvieron en un nivel estable en comparación con años anteriores y este serovar es mayormente reportado y asociado al contacto con cerdos y al consumo de la carne de esta especie (EFSA, 2017).

A nivel mundial se ha estimado que *Salmonella* es responsable de aproximadamente 3 billones de infecciones humanas cada año. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que anualmente la fiebre tifoidea presenta 21.7 millones de casos produciendo un 1 % de mortalidad mientras la fiebre paratifoidea presenta 5.4 millones de casos (Harish y Menezes, 2011).

Se ha demostrado que el riesgo de transmisión y contaminación de *Salmonella enterica* aumenta a lo largo de la cadena de sacrificio en el matadero siendo esta la manera como se pueden contaminar las carcasas de cerdos (Lo Fo Wong *et al.*, 2004; Arguello *et al.*, 2012; Gomes-Neves *et al.*, 2012).

La infección vía oral con *Salmonella* en cerdos puede causar fiebre, diarrea, postración y mortalidad; al final del periodo de engorde la mayoría de los cerdos son portadores asintomáticos de la bacteria. Después de la exposición inicial a la bacteria puede quedar alojada en tejidos como el intestino grueso, íleon, ganglios linfáticos y amígdalas; la colonización de los ganglios linfáticos mesentéricos puede durar entre 6 a 8 horas. Por ello, el aislamiento de cepas de *Salmonella* provenientes de los ganglios mesentéricos podría explicar la existencia de una infección por *Salmonella* desde la granja o una infección reciente durante el transporte o la estabulación en el matadero (Borch *et al.*, 1996; Côté *et al.*, 2004).

La diseminación de *Salmonella* a través de las heces del cerdo, es potencialmente una fuente de contaminación en el matadero y de las carcasas. Asimismo, las cepas ambientales a lo largo de la línea de sacrificio pueden ser también responsables de esta contaminación (García-Feliz *et al.*, 2009; Hernández *et al.*, 2013).

A finales de 1940, Stokstad y Jukes adicionaron residuos de clortetraciclina a la alimentación de pollos para facilitar la absorción de la vitamina B12, lo que tuvo como consecuencia: aumento de la ganancia de peso, alta resistencia a infecciones y una rápida conversión alimentaria, entre otras (Bezoen *et al.*, 1999). Desde entonces se viene usando los antibióticos como promotores de crecimiento.

La contaminación de alimentos de origen animal, como la carne de cerdo, con cepas de *Salmonella* spp. tiene un impacto directo sobre la salud de la población, no solo por la presencia de la bacteria, sino también por el uso desmesurado de antibióticos como promotores de crecimiento. En conjunto, estos factores determinan la aparición de cepas resistentes a los antibióticos convencionales (Uribe *et al.*, 2006).

Los antibióticos utilizados en medicina humana para la profilaxis y como tratamiento de diferentes enfermedades, tienen una variedad de aplicaciones terapéuticas y preventivas en animales de abasto. En cerdos, los antibióticos son usados en el periodo de destete para la estabilización de la flora intestinal y en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales y más adelante para el tratamiento de neumonías, infecciones intestinales y disentería en cerdos (Bager *et al.*, 2001; Giguère *et al.*, 2013).

El uso continuo y desmesurado de antibióticos para el tratamiento, prevención de infecciones y promotores de crecimiento en animales de granja; son factores que contribuyen al desarrollo de la resistencia a los antibióticos que pueden conducir potencialmente a una transmisión generalizada de bacterias resistentes a los mismos a través de la cadena alimentaria (Abatcha *et al.*, 2014).

Por tal motivo, la resistencia a múltiples agentes antibióticos debe representar un punto de atención para las autoridades encargadas de velar por la inocuidad de los alimentos dentro de nuestro país, ya que de lo contrario, un ineficiente control de salubridad en el faenado de cerdos portadores de este agente, podrían generar futuros brotes de enfermedades transmisibles por alimentos y poner en riesgo la salud de la población.

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Etiología

El género *Salmonella* es un miembro de la familia Enterobacteriaceae, y es compuesta de 3 especies: *S. bongori*, *S. entérica* y *S. subterránea*. La *S. entérica* contiene 6 subespecies: *enterica* (subespecie I), *salamae* (subespecie II), *arizonae* (subespecie IIIa), *diarizonae* (subespecie IIIb), *houtenae* (subespecie IV) y *indica* (subespecie VI) (Moxley, 2013).

Las cepas de *S. entérica* subespecie I son comúnmente aisladas de humanos y animales de sangre caliente y llevan el nombre del lugar geográfico donde se la aisló por primera vez (Caffer *et al.*, 2008). La *Salmonella enterica* incluye más de 2,500 serotipos, también conocido como serovares, y aproximadamente el 60% de ellos pertenecen a la subespecie I (Moxley, 2013). A su vez están definidas en función de diferentes asociaciones de factores antigénicos somáticos O y flagelares H (Caffer *et al.*, 2008).

Los miembros del género *Salmonella* son bacilos gram-negativos, de 0.7-1.5 x 2.0-5µm, generalmente móviles por flagelos peritricos (excepto *Salmonella gallinarum*), anaerobios facultativos, no esporulados y no fermentan la lactosa. Estos miembros están ampliamente distribuidos en la naturaleza, se encuentran como comensales y como patógenos en el tracto gastrointestinal de mamíferos domésticos y salvajes, reptiles, aves e insectos, causando un amplio espectro de enfermedades en el hombre y los animales (Caffer *et al.*, 2008). *Salmonella pullorum* y *Salmonella gallinarum*, fermentan la glucosa produciendo ácido y gas (excepto *S. Typhi*). También fermentan L-arabinosa, maltosa, D-manitol, D-manosa, L-ramnosa, D-sorbitol, trehalosa, D-xilosa y D-dulcita. Son oxidasa negativo, catalasa positivo, indol y Voges-

Proskauer (VP) negativo, rojo de metilo y citrato de Simmons positivo, urea negativo y producen SH₂ (Caffer *et al.*, 2008).

La salmonelosis es frecuente en animales domésticos y las consecuencias de la infección van desde de un portador subclínico hasta una septicemia aguda fatal (Quinn *et al.*, 2016).

2.2. Taxonomía

Clasificación taxonómica de *Salmonella* spp. (Brenner *et al.*, 2005).

REINO:	Bacteria
FILO:	Proteobacteria
CLASE:	Gamma proteobacteria
ORDEN:	Enterobacteriales
FAMILIA:	Enterobacteriaceae
GENERO:	<i>Salmonella</i>
ESPECIE:	<i>Salmonella enterica</i>

2.3. Epidemiología

La salmonelosis es una zoonosis de distribución mundial. La tasa de incidencia de la infección es mayor en lactantes y en niños de corta edad. Epidemiológicamente, las infecciones por *Salmonella* pueden causar pequeños brotes en la población en general, sin embargo el 60 - 80% de los casos son esporádicos; a veces se producen grandes brotes en hospitales, guarderías, geriátricos y restaurantes (Caffer *et al.*, 2008).

Dentro de la UE en el año 2016, se testearon 25,049 unidades de carne fresca de cerdo, de las cuales el 2.38% fueron positivas a *Salmonella*, superior a lo reportado en los 2 años anteriores que fueron 1.7% (2015) y 0.5% (2014) (EFSA, 2017).

Durante el faenado, las carcasas pueden contaminarse con *Salmonella* spp. a partir de tejidos como faringe (amígdalas), linfonódulos y contenido intestinal, incluso cuando el proceso se realiza adecuadamente. Así, se puede favorecer la permanencia de cepas multirresistentes en los mataderos (Bermúdez *et al.*, 2014).

Bahnson *et al.* (2006) realizaron un estudio en el oeste de Estados Unidos y determinaron que el ingreso de cerdos portadores de *Salmonella* spp. a los mataderos, son la mayor fuente de contaminación de las carcasas y los productos cárnicos.

El estudio realizado en tres mataderos por Li *et al.* (2016), en la región Yangzhou, China determinó que la prevalencia de contaminación con *Salmonella* en cerdos es de 46.6% y en el medio ambiente de 48.4%. Las cepas de *Salmonella* aisladas de las muestras ambientales fueron susceptibles a norfloxacin, ceftriaxona, cefotaxima y ciprofloxacina. La resistencia a la tetraciclina fue la más común (55.7% de los aislamientos) seguida de resistencia a trimetoprim sulfametoxazol (22.8%), ampicilina (20.3%) y ácido nalidíxico (12.7%).

En Colombia, Bermúdez *et al.* (2014) evaluaron 155 cepas de *Salmonella* spp. procedentes de mataderos y se obtuvo que el 5.16 % resultaron susceptibles a nueve antibióticos y el 94.85% fue resistente a por lo menos un antibiótico. El mayor porcentaje de resistencia fue a tetraciclina (94.84%), seguido de florfenicol (47.74%). Frente a ampicilina (41.94%) y cloranfenicol (38.71%). El autor refiere que la proporción de resistencia encontrada frente Tetraciclina fue más alta de lo esperado, reflejando probablemente su uso excesivo en la producción primaria de cerdos en el país. Es posible que su uso frecuente como profiláctico en el alimento o agua de bebida en esta especie esté relacionada con las altas tasas de resistencia reportadas (Bermúdez *et al.*, 2014).

2.4. Transmisión

Se cree que la transmisión de *Salmonella* entre los huéspedes se produce a través de la vía fecal-oral. Como la *Salmonella* a menudo se elimina en grandes cantidades en las heces, es factible que esta sea la ruta principal para la transmisión del microorganismo; aunque también puede transmitirse a través de la mucosa conjuntival, de las vías respiratorias superiores y de las heridas (Moxley, 2013; Stevens y Gray, 2013).

El resultado de la interacción entre el huésped y *Salmonella* depende del estado del huésped y de la resistencia a la colonización, la dosis infecciosa y serotipos de *Salmonella*. La enfermedad puede o no ocurrir después de la ingestión, si ocurre, puede hacerlo inmediatamente o en una fecha posterior. En este último caso, la interacción inicial puede resultar en la colonización (sin enfermedad) del huésped, pero al producirse un cambio en el entorno intestinal, por ejemplo, por estrés o presencia de antibióticos (actividades que afectan la flora normal), la enfermedad puede seguir y manifestar signos (Moxley, 2013).

2.5. Manifestación clínica

La manifestación clínica más común de la salmonelosis es la diarrea. En ciertos casos (definido por los factores del huésped, la cepa de *Salmonella* y la dosis) se produce septicemia. Los factores del huésped incluyen la edad, el estado inmune, la enfermedad concurrente y la composición de la flora normal (es decir, proporcionar resistencia a la colonización) (Moxley, 2013).

Las infecciones por *Salmonella* en humanos pueden causar: gastroenteritis presentándose cuando el microorganismo está localizado en el tracto gastrointestinal (también llamada salmonelosis) es causada principalmente por las serovariedades Enteritidis y Typhimurium. La salmonelosis se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea (generalmente no hemorrágicos), que se desarrollan 48 horas después de la ingestión de alimentos o agua contaminada. La fiebre y los cólicos abdominales son comunes, en pacientes no inmunocomprometidos, la enfermedad es autolimitada (48 a 72 horas), aunque el transporte convaleciente de organismos puede persistir durante un mes o más. También se puede producir la fiebre entérica o tifoidea que es una enfermedad sistémica grave y potencialmente mortal, caracterizada por fiebre y, con frecuencia, síntomas abdominales. Es causado por el serotipo Typhi y los síntomas inespecíficos pueden incluir escalofríos, sudores, dolor de cabeza, anorexia, debilidad, dolor de garganta, tos, mialgia y diarrea o estreñimiento (Harvey *et al.*, 2013).

2.6. Patogenia

La mayoría de las *Salmonella*, especialmente aquellos serotipos que son ubicuos (pueden encontrarse en muchas especies animales), tiende a restringir su acción patógena al tracto intestinal, invaden las células del intestino delgado, provocando enteritis agudas, no demasiados graves, con periodos de incubación cortos (12 a 48 horas). La enfermedad puede permanecer localizada o convertirse en sistémica, a veces con focos diseminados. Los organismos son parásitos facultativos, intracelulares que sobreviven en las células fagocíticas (Goyache y Briones, 2003; Harvey *et al.*, 2013).

La penetración, la supervivencia y la diseminación intraorgánica de estas bacterias exige ciertas capacidades: cuando estas bacterias ingresan en el hospedador, normalmente luego del consumo de agua o alimentos contaminados, deben sobrevivir al pH ácido del estómago y ser capaces de adherirse y penetrar en las células del epitelio intestinal. Aquellas bacterias que son capaces de provocar infecciones sistémicas deben, además, sobrevivir en el torrente sanguíneo y replicarse en el interior de los fagocitos circulantes o residentes (p.ej., del hígado y

bazo). Algunos de los factores que determinan el carácter patógeno de ciertas especies del género *Salmonella* se conocen al menos parcialmente, y se encuadran en las que se denominan genéricamente islas de patogenicidad (Goyache y Briones, 2003).

2.7. Factores de virulencia

La virulencia de *Salmonella* está relacionada a su habilidad de invadir las células del hospedero, replicarse y resistir eventos como la digestión por fagocitos y la destrucción por el sistema de complemento. Muchos de los factores de virulencia son codificados por clústeres de genes de virulencia llamados Islas de patogenicidad de *Salmonella* (SPI). Aunque hay muchas de estas islas, SPI-1 y SPI-2 están bien caracterizadas, teniéndose que SPI-1 es responsable por la invasión local de las células intestinales y SPI-2 es responsable de la invasión sistémica. *Salmonella* usualmente se localiza en la mucosa del íleon, ciego y colon y en los linfonódulos mesentéricos de animales infectados (Quinn *et al.*, 2016).

2.8. ANTIBIOTICOS EMPLEADOS EN EL AMBITO DE SALUD HUMANA Y ANIMAL CONTRA *Salmonella*.

2.8.1. Antibióticos β -lactámicos

Estos antibióticos son bactericidas ya que inhiben la transpeptidación (responsable del entrecruzamiento de los péptidos que le dan estabilidad a la pared) en la última fase de la síntesis de peptidoglicano de la pared celular; por lo tanto, la bacteria no soporta la presión interna y se rompe durante la división celular; además, activan el sistema autolítico endógeno bacteriano, el cual inicia la muerte celular (Restrepo, 2006).

Las aminopenicilinas se han convertido con los años en fármacos de uso popular en medicina veterinaria debido a que actúa contra bacterias gram positivas y gram negativas. En este grupo de fármacos se incluye la amoxicilina, la ampicilina y los ésteres profármaco de hetacilina, pivampicilina, bacampicilina y talampicilina (Botana *et al.*, 2002).

En el ámbito de las aminopenicilinas tanto la amoxicilina como la ampicilina son más activos contra: Enterococos y ciertos bacilos gram-negativos, como los no productores de β -lactamasa: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, y *Proteus mirabilis*, especies de *Salmonella* y de *Shigella* (Sumano y Ocampo, 2006; Schlecht y Bruno, 2018).

La amoxicilina, al igual que las penicilinas naturales, es susceptible a la inactivación por bacterias productoras de β -lactamasas (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*). La combinación amoxicilina más ácido clavulánico tiene un espectro de acción que se asemeja a una cefalosporina de segunda generación, dado que protege a la amoxicilina frente a la acción de bacterias gram negativas como *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus*, productoras habituales de β -lactamasas (Botana *et al.*, 2002; Plumb, 2011).

2.8.2. Cefalosporinas

Las cefalosporinas son antibióticos β -lactámicos bactericidas. Su mecanismo de acción es similar a las aminopenicilinas. Son estables frente a las β -lactamasas, y penetran fácilmente en las bacterias para atacarlas. Se les ha dividido en cinco generaciones considerando la cronología de su aparición (desde 1975) y sus características farmacológicas (Sumano y Ocampo, 2006; Schlecht y Bruno, 2018).

El espectro de actividad varía según la generación a la que pertenezcan; pero, en general, muestran actividad bacteriana frente a estafilococos productores de β -lactamasas y frente a bacterias gram negativas, como las enterobacterias (Botana *et al.*, 2002).

Las cefalosporinas son bactericidas para la mayoría de bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas. Las cefalosporinas se clasifican en generaciones. Los fármacos de primera generación son eficaces principalmente contra bacterias grampositivas (Schlecht y Bruno, 2018).

En vacas, ovinos y cerdos la cefalexina (cefalosporina de primera generación) está indicada para el tratamiento de infecciones respiratorias (Sumano y Ocampo, 2006).

2.8.3. Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos son obtenidos a partir de *Streptomyces* sp., *Micromonospora* sp. y *Bacillus* sp. (Sumano y Ocampo, 2006). Estos antibióticos se unen irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y provocan una lectura errónea del mensaje genético; bloquean la unión del codón del ARNm con el anticodon ARNt, e inhiben la síntesis de proteínas (Restrepo, 2006).

La inducción de resistencia a los aminoglucósidos es relativamente rápida, y al parecer es mediada por la generación de enzimas inactivadoras de los antibióticos; la producción de

éstas es dependiente de plásmidos. Por tanto, esa resistencia es transmisible. No se recomienda la administración de dosis subterapéuticas en poblaciones de animales, debido a que puede incrementarse rápidamente la resistencia de algunas bacterias como *E. coli*. De hecho, en muchos países, como Estados Unidos y Canadá, no recomiendan su uso en animales productores de carne y leche. Las principales razones para limitar el uso de aminoglucósidos en dichas especies son su capacidad de fijación al riñón y sus largos periodos de eliminación (Sumano y Ocampo, 2006).

Los aminoglucósidos se utilizan principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias aeróbias gram negativas y pueden tener actividad contra algunas gram positivas, como *Staphylococcus aureus*, algunas especies de micobacterias, micoplasmas y espiroquetas. Su uso se limita al tratamiento de infecciones por gram negativos resistentes a otros fármacos menos tóxicos y con periodos de retiro más cortos (Sumano y Ocampo, 2006).

En Latinoamérica se usa el aminoglucósido gentamicina de manera sistemática para el tratamiento de diarreas en varias especies, así como también en la colibacilosis en neonatos o disentería del cerdo; a pesar de que se ha documentado que puede generar rápidamente la aparición de cepas resistentes (Sumano y Ocampo, 2006; Plumb, 2011).

El sulfato de neomicina forma parte de los aminoglucósidos, se obtuvo a partir de *Streptomyces fradiae*. Su principal acción es contra bacterias gramnegativas, en especial *E. coli* y de manera secundaria *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pasteurella* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Haemophilus* sp., *Neisseria* sp. y *Treponema hyodysenteriae* (Sumano y Ocampo, 2006).

2.8.4. Quinolonas y fluoroquinolonas

Las quinolonas y fluoroquinolonas son el grupo de fármacos sintéticos de más desarrollo en la actualidad. Las quinolonas fueron descubiertas casualmente, cuando se observó que un producto utilizado para tratar el paludismo (cloroquina) poseía actividad antibacteriana. En 1960, Leshner puso a disposición de la comunidad médica el ácido nalidíxico, primera quinolona antibacteriana, que fue rápidamente aceptada para la terapéutica de las infecciones de vías urinarias en seres humanos. Con el tiempo, se encontró que rápidamente generaba resistencia bacteriana, lo que limitó su uso (Sumano y Ocampo, 2006).

Las quinolonas tienen actividad bactericida dependiente de la concentración, mediante la inactivación de la enzima ADN girasa (topoisomerasa II) de la bacteria e interfieren en el desenrollamiento del ADN, esta enzima necesaria para la duplicación del material genético bacteriano; además estimulan la topoisomerasa I e inhiben la replicación del ADN. Estos

procesos mencionados generan el bloqueo de múltiples funciones celulares, muchas de ellas vitales, y de ahí el carácter bactericida de las quinolonas (Restrepo, 2006; Schlecht y Bruno, 2018).

Las primeras quinolonas (ácido nalidíxico y oxolónico) son compuestos de pequeño espectro, activas solo frente a enterobacterias gram negativas. En comparación, el espectro de todas las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, enrofloxacino, etc.) es considerablemente más amplio e incluye bacterias aerobias gram negativas y algunos microorganismos gram positivos, aunque tienen capacidad limitada frente a *Streptococcus* y *Enterococcus* (Botana *et al.*, 2002).

La generación de resistencia hacia la enrofloxacina se da por mutaciones cromosómicas y otros mecanismos como: la bomba de eflujo, el cambio en la permeabilidad de la membrana o la resistencia a las quinolonas mediada por plásmidos (PMQR) (Wu *et al.*, 2008). Así mismo, existen investigaciones en las cuales indican que el uso de enrofloxacina genera resistencia a ácido nalidíxico. En España, la enrofloxacina se usa frecuentemente en cerdos; habiéndose detectado elevada resistencia al ácido nalidíxico en aislados de cerdos enfermos tratados con enrofloxacina (García-Feliz *et al.*, 2008). A este fenómeno se le conoce como resistencia cruzada entre antibióticos de una misma familia, esto se produce debido a que la estructura química de la enrofloxacina y del ácido nalidíxico comparten el “núcleo 4-quinolona”. Esta sería la explicación de la elevada resistencia hallada en ácido nalidíxico (Botana *et al.*, 2002).

2.8.5. Cloranfenicoles

El cloranfenicol es principalmente bacteriostático. Este antibiótico se une a la subunidad 50S del ribosoma e inhibe la actividad de la enzima peptidiltransferasa; por lo tanto, impide la unión de aminoácidos y la síntesis de proteínas bacterianas. Puesto que la inhibición de la enzima mencionada es reversible, el cloranfenicol y sus derivados actúan como bacteriostáticos (Botana *et al.*, 2002; Restrepo, 2006; Schlecht y Bruno, 2018).

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro originalmente aislado de *Streptomyces venezuelae*, aunque actualmente se obtiene mediante síntesis química. (Botana *et al.*, 2002). Su amplio espectro es contra: cocos y bacilos gram-positivos y gram-negativos (incluso anaerobios) y especies de los géneros *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Chlamydophila* (Schlecht y Bruno, 2018).

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, cuyo empleo en medicina veterinaria debe ser cuidadoso, ya que muchas bacterias patógenas han desarrollado resistencia,

con excepción de las rickettsias. A pesar de su restricción en el ámbito veterinario, sigue aumentando la tasa de resistencias en bacterias como *Salmonella sp.* Se ha informado que *S. Typhimurium* phago tipo DT 204 es una bacteria virulenta causante de muertes en becerros y ha mostrado ser resistente, tanto al cloranfenicol como a sulfonamidas, estreptomicina y tetraciclinas. Se postula que la resistencia está relacionada con la administración de antibióticos sin prescripción médica en el alimento y es mediada por la presencia de plásmidos de resistencia. Sin embargo, es posible que el uso excesivo en medicina humana haya contribuido de manera definitiva al patrón de aumento de resistencias que se observa mundialmente (Sumano y Ocampo, 2006).

2.8.6. Lincosamidas

Las lincosamidas son un grupo de antibióticos relacionados con los macrólidos, es un producto de la fermentación de especies de *Streptomyces*. El primer antibiótico de este grupo con aplicación clínica fue la lincomicina, el cual es producido por *Streptomyces Lincolnensis* var. *Lincolnensis*, descubierta en 1950 y no introducida al mercado veterinario sino hasta 1967. En 1970 comenzó a comercializarse para premezcla de aves y cerdos, y en 1976 se empieza a usar como promotor del crecimiento (Botana *et al.*, 2002; Sumano y Ocampo, 2006).

Este antibiótico tiene un espectro moderado y tiene actividad contra bacterias grampositivas, anaerobios y micoplasmas, pero en comparación con los macrólidos son menos eficaces contra gram-negativos. Son antibióticos bacteriostáticos que inhiben el desplazamiento de la subunidad ribosomal 50S, por lo tanto impiden la síntesis de proteínas bacterianas (Restrepo, 2006; Sumano y Ocampo, 2006).

El empleo de lincomicina en el alimento de los cerdos para la terapéutica y el control de la disentería en cerdos reduce en gran porcentaje la mortalidad, además de lograr mejor conversión alimenticia y mayor ganancia de peso, en comparación con otros tratamientos contra la disentería (Sumano y Ocampo, 2006).

2.8.7. Nitrofuranos

Los nitrofuranos son compuestos sintéticos, ácidos débiles, de estructura simple, basada en el 5-nitrofuraldehído. Estos fármacos fueron utilizados ampliamente en el pasado, aunque en la actualidad han sido superados por nuevos grupos de antibióticos y han caído en desuso. Los

únicos compuestos del grupo que a un mantiene cierta vigencia en medicina veterinaria son la nitrofurantoína y la furazolidona (Botana *et al.*, 2002).

Los nitrofuranos son bacteriostáticos, y en dosis altas actúan como bactericidas. Presentan dos mecanismos de acción sobre las bacterias:

1. Inhibición del metabolismo de los carbohidratos, lo cual se logra evitando la formación de acetil-CoA a partir de piruvato, con lo que se alteran las vías para la obtención de energía (Sumano y Ocampo, 2006).
2. Participación de los metabolitos intermedios, que se forman a partir de la reducción enzimática de los nitrofuranos. Los metabolitos intermedios impiden la traducción del ARNm, interrumpiendo las interacciones codón-anticodón, originando así la inhibición de síntesis de proteínas (Botana *et al.*, 2002).

Los nitrofuranos son agentes bactericidas de amplio espectro, con actividad frente a la mayoría de las bacterias grampositivas, incluyendo estafilococos y estreptococos. Asimismo son activos frente a un amplio espectro de bacterias gramnegativas, incluyendo especies de *Salmonella*, *Klebsiella* y coliformes (Botana *et al.*, 2002).

2.8.8. Sulfamidas

Las sulfamidas son antibióticos bacteriostáticos sintéticos son análogos estructurales del PABA(ácido para-aminobenzoico), compiten con este en su incorporación para la formación del ácido fólico, cuya síntesis es esencial para la producción del ADN de las bacterias. Los seres humanos no sintetizan ácido fólico, sino que lo adquieren en la dieta, por lo que su síntesis de DNA se afecta en menor medida (Restrepo, 2006; Schlecht y Bruno, 2018).

Las sulfonamidas se usan en cerdos para el tratamiento de enteritis y septicemia por *Salmonella*, colibacilosis, bronconeumonía, rinitis atrófica, neumonía enzootica y pleuroneumonía. Las sulfamidas son activas contra un amplio espectro de bacterias gram-positivas y gram-negativas. Sin embargo, está muy difundida la resistencia a estos fármacos, y la resistencia a una sulfamida indica que existe resistencia a todas ellas (Sumano y Ocampo, 2006; Schlecht y Bruno, 2018).

La resistencia en las sulfonamidas se cree que es por su uso por más de 50 años, y las bacterias han adquirido mecanismos que les permiten sobrevivir en su presencia. Por lo general, presentan mutaciones en los cromosomas que hacen que la sulfonamida no actúe eficazmente o tenga poca penetración, o bien que la propia bacteria experimente producción de enzimas

dihidropteroato sintasa insensibles o hiperproducción de ácido para- amino benzoico (PABA). La resistencia mediada por plásmidos es muy común, y existe resistencia cruzada entre sulfonamidas (Botana *et al.*, 2002).

El trimetoprim es una diaminopirimidina que inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa bacteriana, enzima encargada de reducir el dihidrofólico a tetrahidrofólico; lo que bloquea la formación del timidilato, purinas y en consecuencia la formación del ADN bacteriano (Restrepo, 2006).

Solo, las sulfonamidas son agentes bacteriostáticos y el trimetoprim es bactericida, pero cuando se usan en combinación presentan un efecto bactericida potenciado. Inhiben secuencialmente las enzimas en la ruta del ácido fólico y la síntesis de timidina bacteriana. La sulfonamida bloquea la conversión del ácido para aminobenzoico (PABA) en ácido dihidrofólico (DFA), y el trimetoprim bloquea la conversión de DFA en ácido tetrahidrofólico mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa. Muchas bacterias gram negativas de la familia Enterobacteriaceae son susceptibles a esta combinación (Plumb, 2011).

2.8.9. Tetraciclinas

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos descubiertos a finales de la década de 1940, producidos por los actinomicetos *Streptomyces* sp., que son la fuente más abundante de antibióticos utilizables para combatir las enfermedades bacterianas en animales. Su uso en cerdos es muy útil en la prevención y el control de la neumonía producida por *Pasteurella multocida* (Sumano y Ocampo, 2006).

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que se unen a la subunidad 30S del ribosoma e inhiben la unión del ARN de transferencia (ARNt) con el ribosoma, por lo tanto impiden la elongación de la cadena y la síntesis de proteínas bacterianas (Restrepo, 2006).

Son antibióticos de amplio espectro, ya que son efectivas contra bacterias gram-negativas, tanto aerobias como anaerobias, así como contra gram-positivas. Como en muchos otros casos, el incremento de la resistencia en los patógenos comunes, agravado por la utilización de estos antibióticos como promotores del crecimiento, ha limitado su uso terapéutico (Botana *et al.*, 2002).

Existen bacterias que desarrollan resistencia a las tetraciclinas, aunque no tan fácilmente como lo hacen con otros antibióticos. La resistencia es mediada por plásmidos y se manifiesta como reducción de la entrada de las tetraciclinas en la bacteria y aumento de su salida por

bombas de membrana especializadas. Las bacterias resistentes a un antibiótico del grupo de las tetraciclinas lo son también a las demás del grupo en la mayoría de los casos (Sumano y Ocampo, 2006).

2.9. RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los medicamentos antibacterianos es un problema importante tanto en los animales como en los humanos. El uso indiscriminado de fármacos resulta en la selección de bacterias que son inherentemente resistentes. Estas bacterias no solo pueden convertirse en la especie predominante en una población, sino que también pueden transferir material genético a otras especies bacterianas resultando estas también resistentes (Quinn *et al.*, 2016).

Para las cepas de *Salmonella* no tifoideas, los animales sirven como el principal reservorio microbiano, y el uso de antibióticos en animales proporciona una presión selectiva que contribuye a la selección de cepas resistentes a los antibacterianos que pueden infectar a los humanos que entran en contacto con animales o productos alimenticios de origen animal (DuPont y Whichard, 2017).

En términos generales, la resistencia de un organismo se puede definir como innata (intrínseca) o adquirida (extrínseca). En la resistencia innata hay microorganismos que pueden ser resistentes a ciertos antibióticos porque los mecanismos celulares para la susceptibilidad antibiótica están ausentes en la célula (debida a la inexistencia de una diana adecuada para que los antibióticos actúen). Por ejemplo, las bacterias del género *Mycoplasma* son resistentes a la bencilpenicilina G porque carecen de una pared celular; de forma similar *Escherichia coli* es resistente a la penicilina G debido a que el fármaco fracasa en penetrar al interior de la célula. Por lo tanto, este tipo de resistencia está codificada cromosómicamente y se relaciona con la fisiología general de un organismo que surge de sus propiedades existentes como la complejidad de su pared celular, los mecanismos de expulsión o la inactivación enzimática de un antibiótico (Mc Vey *et al.*, 2013; Quinn *et al.*, 2016).

Por el contrario, la resistencia adquirida es un fenómeno que surge como consecuencia de variaciones inducidas en la dotación genética de los microorganismos. La adquisición de resistencia en bacterias previamente sensibles se debe las posibilidades de mutación y de intercambio genético (Vadillo *et al.*, 2003).

La resistencia por mutación se origina por una alteración del cromosoma bacteriano, concretamente sobre los genes que controlan la sensibilidad a un antibiótico. Es un fenómeno poco frecuente, que ocurre de forma espontánea, se transmite por herencia a los descendientes y

no suele constituir un problema importante en el contexto clínico de la resistencia bacteriana, a no ser que dicha mutación vaya seguida de un proceso de selección de los mutantes como consecuencia de la administración del antibiótico para el cual han aparecido dichos mutantes resistentes (Vadillo *et al.*, 2003).

La resistencia por intercambio genético se basa en la adquisición de ADN extraño transportado por plásmidos, bacteriófagos o por otros elementos genéticos transferibles. Los plásmidos son porciones de ADN bicatenario que pueden transferirse de una bacteria a otra, saltando en ocasiones los límites entre especies distintas, y llegando incluso a transferir información entre bacterias pertenecientes a géneros diferentes. Los plásmidos codifican 3 grupos de genes: genes de auto replicación, genes que intervienen en su transferencia y los genes responsables de sus caracteres específicos, entre los que destacan los de resistencia a antibióticos, los plásmidos que transportan genes de resistencia son los conocidos plásmidos R o factores R. La transmisión de plásmidos se efectúa fundamentalmente por conjugación y por transducción (Vadillo *et al.*, 2003).

2.10. DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA

Los organismos multiresistentes (MDR) se definen como aquellos que son resistentes al menos a un antibiótico en tres o más clases de antibióticos a los que generalmente son susceptibles. Por ejemplo, dos cepas de *Escherichia coli*, una resistente a trimetoprim-sulfametoxazol, cefazolina y ciprofloxacino y la otra a ertapenem, gentamicina y tigeciclina, se caracterizarán como MDR a pesar de que los antibióticos son diferentes (Magoriakos *et al.*, 2012; Epstein, 2015).

Desde un punto de vista general, la definición debe incluir al menos dos condiciones: que exista resistencia a más de una familia o grupo de antimicrobianos de uso habitual, y que esa resistencia tenga relevancia clínica (es decir, que suponga o pueda suponer una dificultad para el tratamiento) y epidemiológica (posibilidad de brotes epidémicos, transmisión del mecanismo de resistencia, etc.), el término “microorganismo multirresistente” se ha utilizado sobre todo para bacterias clásicamente hospitalarias que han desarrollado resistencia a múltiples antibióticos, y que son capaces de ocasionar brotes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* spp. resistentes a glucopéptidos, enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a distintos grupos de antimicrobianos (Rodríguez-Baño y Pascual, 2004).

2.11. MECANISMO DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Muchos sistemas celulares y moleculares en las bacterias trabajan juntos para proveer resistencia frente a antibióticos. El uso indiscriminado de antibióticos ha llevado a la diseminación de la resistencia a múltiples drogas (MDR). Los mecanismos básicos son: (1) inactivación enzimática de antibióticos, (2) alteraciones en la acumulación intracelular y (3) cambios en la diana o punto de acción (Blanco *et al.*, 2003; Prescott, 2013; Shrestha *et al.*, 2015).

2.11.1. Inactivación enzimática de antibióticos

Numerosas bacterias son capaces de elaborar enzimas que destruyen los antibióticos o bien los transforman en derivados inactivos. Es el caso de las β -lactamasas y transferasas, que inactivan, respectivamente, a dos de los grupos de antibióticos más utilizados actualmente, los β -lactámicos y los aminoglicósidos.

2.11.2. Alteraciones en la acumulación intracelular

Consiste en dificultar la penetración o acumulación de los fármacos en el interior de la bacteria para realizar su actividad. Los principales mecanismos incluidos son:

- Modificación estructural de las porinas y otras proteínas de membrana que dificulta la permeabilidad de moléculas, ya sea por cuestiones de espacio, forma, tamaño, fenómenos de rechazo por incompatibilidad de cargas, etc.
- Alteración en los sistemas de transporte activo de moléculas a través de la membrana plasmática bacteriana, que afecta a aquellos antibióticos que no difunden de manera pasiva sino que precisan un transporte activo.
- El sistema de bombeo activo, en esta ocasión, el antibiótico penetra en la bacteria, pero una vez allí sufre un bombeo activo hacia el exterior que le impide alcanzar concentraciones intracelulares suficientes para poder actuar con efectividad sobre sus lugares de acción.

2.11.3. Cambios en la diana o punto de acción.

Son cambios producidos en los puntos de acción de los antibacterianos, o incluso cuando estos no existen. Podemos incluir aquí la resistencia adquirida por diferentes bacterias hacia los β -lactámicos por alteraciones estructurales de las PBP (proteínas de la membrana citoplasmática), la resistencia a los macrólidos por alteraciones, debidas a una mutación en las proteína ribosómicas, o la resistencia a las quinolonas por alteraciones estructurales en el ADN girasa.

Cuadro 1. Incidencia de mecanismos de resistencia en los grupos más habituales de antibióticos.

	Inactivación enzimática	Alteración /acumulación		Alteración "diana"
		Baja penetración	Expulsión	
β-lactámicos	A	A	B	A
Glucopéptidos	NI	B	NI	B
Aminoglicósidos	A	A	NI	B
Macrólidos	A	NI	B	A
Tetraciclinas	B	NI	A	A
Cloranfenicol	A	B	B	B
Quinolonas	NI	B	B	A
Rifamicinas	B	NI	NI	A

A: alta; B: baja; NI: no identificado

Fuente: Vadillo *et al.* (2003).

2.12. TÉCNICA DE DETECCIÓN DE RESISTENCIA BACTERIANA

Prueba de difusión por disco (Método de Kirby – Bauer)

La metodología usada para evaluar la susceptibilidad será mediante el método de Kirby-Bauer (CLSI, 2012); en el cual se siembran cepas bacterianas en agar Mueller-Hinton y se enfrentan a diferentes grupos de antibióticos contenidos en discos de difusión, los cuales forman halos de diferentes diámetros que son medidos y comparados con los parámetros del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), para indicar si estas cepas son sensibles, intermedias o resistentes a cada antibiótico evaluado (CLSI, 2015).

2.13. Producción de cerdos en el Perú

En el Perú existen 3.2 millones de cerdos a nivel nacional, con una saca anual de 2.6 millones de cerdos (para mataderos), que ofrecen un rendimiento nacional de 51.5 kilogramos de carne por cerdo y con una producción anual de 135,390 toneladas de carne (MINAGRI, 2015).

Según MINAGRI, en el período abril – junio del 2017, la producción de cerdos alcanzó 52.1 mil toneladas, superior en 5.5% a lo producido en el año anterior (49.4 mil toneladas). Los mayores incrementos se dieron en las regiones de Lima, Arequipa y La Libertad como las

principales regiones productoras de esta especie, incluyendo a San Martín y Huánuco. Durante este período, la producción de cerdos contribuyó con el 1.7% en el sector agropecuario y con el 5.6% en el subsector pecuario (SIEA, 2017).

El consumo de carne de cerdo en nuestro país en el 2017, llegó a 3.3 Kg/per cápita; a diferencia de los países vecinos como Argentina con 8.8, Brazil con 11.8 y Chile con 18.6 Kg/per cápita (OECD, 2018).

2.14. Importancia en Salud Pública

La intoxicación alimentaria ocasionada por bacterias del género *Salmonella* es una de las ETA's que con mayor frecuencia se presenta en países desarrollados y una de las principales causas de enfermedades gastrointestinales en el hombre (Sánchez, 2013). La infección por *Salmonella enterica* ocurre principalmente a través del consumo de alimentos contaminados y el número estimado de infecciones humanas por año es superior a 93 800 000 casos, con 155 000 muertes al año en todo el mundo (Boyle *et al.*, 2007; Majowicz *et al.*, 2010; Hendriksen *et al.*, 2011).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) estima que cada año en los Estados Unidos, 31 patógenos causaron 37.2 millones de enfermedades, de los cuales 36.4 millones fueron adquiridos internamente; de estos, 9.4 millones fueron de origen alimentario. Se estima que uno de los patógenos causantes como la *Salmonella* causa alrededor de 1.2 millones de casos en humanos (11%), 23,000 hospitalizaciones y 450 muertes en los Estados Unidos cada año. Este organismo, estima que los alimentos son los que generalmente causan esta ETA correspondiéndole el 28% de los casos de muerte en el año 2006 (Scallan *et al.*, 2011).

En los Países Bajos se determinó que la carne de cerdo fue la responsable de los 14 - 19% de casos de salmonelosis en humano en el año 1997 y en Dinamarca fue del 10-15% en 1998. En Alemania las cifras para el año 1997 fueron superiores llegándose a un 18-23% (Willeberg, 2000). Las últimas estimaciones implican a la carne de cerdo en 9% de los casos de salmonelosis humana en Dinamarca en el año 1999 (Hald *et al.*, 2004).

En el Perú, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en Salud Pública del Ministerio de Salud (MINSA) tiene como objetivo prevenir, controlar y reducir la morbilidad y mortalidad en el país de las ETA's. Entre los años 2003 y 2007, este sistema detectó 134 brotes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA); de los cuales el 42.5% se relacionaron clínicamente con casos agudos de salmonelosis (Zamudio *et al.*, 2008).

Un problema alarmante en Salud Pública a nivel mundial es la adquisición de resistencia a los antibióticos por parte de la *Salmonella* spp. La resistencia a los antibióticos en la actualidad se asocia al fracaso terapéutico en humanos; lo que alarga el tiempo de estancia hospitalaria; produciendo aumento en el gasto de los sistemas de salud (INFOSAN, 2005; OPS, 2011).

Durante los años setenta y ochenta, se demostró que las cepas de *Salmonella* no tifoidea tienen una susceptibilidad variable a ampicilina, tetraciclina y trimetoprim / sulfametoxazol. En años más recientes, la resistencia a la ampicilina, trimetoprim / sulfametoxazol, cloranfenicol, aminoglucósidos y sulfonamidas se ha generalizado en todo el mundo en relación, al menos en parte, con el potencial de estos patógenos bacterianos para la transferencia horizontal de resistencia mediada por plásmidos, transposones, o cassettes de integron. Al igual que con otros patógenos entéricos, el uso de agentes antimicrobianos tradicionales para el tratamiento de la salmonelosis invasiva ha sido reemplazado en gran medida por otros fármacos, en este caso las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de espectro extendido. Las cefalosporinas de espectro extendido son particularmente importantes para tratar infecciones pediátricas (DuPont y Whichard, 2017).

El tratamiento de elección para el tratamiento de la infección por *Salmonella* sistémica no tifoidea en adultos es una fluoroquinolona, administrada por vía oral cuando se puede tomar por esa vía. Las fluoroquinolonas permanecen activas contra las cepas de *Salmonella* encontradas en los Estados Unidos. En el caso de los niños, las cefalosporinas parenterales de tercera generación se deben usar habitualmente para la salmonelosis sistémica. Con la aparición de *Salmonella* no tifoidea resistente a las cefalosporinas de poblaciones animales, se necesitan nuevos tratamientos para los niños (DuPont y Whichard, 2017).

En América Latina, algunos países han comenzado a implementar alternativas para controlar esta problemática. Por ejemplo, en Colombia se ha limitado la comercialización de antibióticos como el cloranfenicol (año 1981), olaquinox (año 2010), y nitrofuranos (año 1995) para su uso en animales destinado a consumo humano (Carranza y Vargas, 2012; ICA, 2015).

Hay una mayor comercialización de antibióticos en medicina veterinaria que en medicina humana. En algunos países, aproximadamente el 80% del consumo total de antibióticos de importancia médica se da en el sector animal, principalmente para estimular el crecimiento en animales sanos. Este uso contribuye a la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos en animales productores de alimentos. Las bacterias resistentes en animales productores de alimentos son especialmente preocupantes porque estos animales sirven como portadores. Las bacterias resistentes pueden contaminar los alimentos que provienen de esos

animales, y las personas que consumen estos alimentos pueden desarrollar infecciones resistentes a los antibióticos. Los antibióticos deben usarse con prudencia en humanos y animales porque ambos usos contribuyen no solo a la emergencia, sino también a la persistencia y propagación de bacterias resistentes a los antibióticos (OPS, 2018).

La extensiva resistencia de la *Salmonella* no tifoidea a los antibióticos y las complicaciones asociadas en el tratamiento de la infección han constituido una grave amenaza para la salud pública. El tratamiento con antibióticos convencionales, como la ampicilina, el cloranfenicol y el sulfametoxazol-trimetoprim, ahora está disminuido, y la resistencia creciente a los agentes antimicrobianos más nuevos, como las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de espectro extendido, agrava aún más el problema (Su *et al.*, 2004).

Se ha documentado que las cepas de *Salmonella* pueden adquirir resistencia a los antibióticos en los animales, antes de su transmisión a los seres humanos a través de la cadena alimentaria. En cerdos, se han aislado cepas de *Salmonella* que muestran una mayor resistencia a kanamicina, estreptomycin, sulfametoxazol, tetraciclina y amoxicilina-clavulánico, entre otros antibióticos importantes, como las fluoroquinolonas y las cefalosporinas (Ramírez y Goossens, 2017).

Es muy importante realizar el monitoreo de la resistencia antibiótica de *Salmonella* spp. para elegir un correcto tratamiento para salmonelosis en cerdos y de la misma manera informar sobre la existencia de cepas resistentes las cuales pueden transferirse de animales a humanos a través del consumo de alimentos de origen animal como la carne de cerdo. Esta transferencia se ha convertido en un importante problema de salud pública (Van der Wolf *et al.*, 1999).

A nivel mundial, otros países ya han tomado medidas para detener la resistencia a antibióticos en aislamientos de alimentos de origen animal. La agencia FDA, ha generado una serie de estrategias para reducir el uso de antibióticos los animales de consumo que se traducen en simples cambios voluntarios por parte de los productores (FDA, 2017a).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar y tiempo:

Las cepas fueron obtenidas de un muestreo realizado en un matadero de Lima. El procesamiento de las cepas de *Salmonella enterica* se realizó en el Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental (LSPSA) de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, durante el año 2015, para el respectivo estudio de perfil de resistencia antibiótica.

3.2. Descripción del material experimental:

Material biológico: Viales con cepas de *Salmonella enterica* aisladas de un estudio previo (Aguilar, 2015, datos sin publicar).

Medios de cultivo:

- Caldo Tripticasa de Soya (TSB), usado como un medio nutritivo que favorece el crecimiento de una amplia variedad de microorganismos, en especial las bacterias anaerobias facultativas y aerobias comunes.
- Agar Mueller Hinton, es un medio estándar utilizado para la prueba de susceptibilidad de bacterias aerobias de rápido crecimiento o anaerobias facultativas, como estafilococos, enterococos, miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y bacilos gram negativos aerobios.

3.3. Diseño experimental y observacional:

Tamaño muestral:

En un estudio previo, se procesaron 355 muestras de ganglios mesentéricos y 355 de hisopado rectal de cerdos faenados en un matadero, obteniendo un total de 148 muestras positivas a *Salmonella enterica* (89 provenientes de hisopado rectal y 59 de ganglios mesentéricos) confirmadas mediante pruebas bioquímicas (Aguilar, 2015, datos sin publicar). En el presente estudio, se utilizaron las cepas de *Salmonella enterica* aisladas (n=148) para determinar el perfil de resistencia antibiótica, conservados en viales con Caldo Tripticasa de Soya y glicerol (15%) como agente crioprotector, almacenados a temperatura de congelación ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) (CLSI, 2012).

Procesamiento de las muestras:

Para determinar el perfil de resistencias de las cepas, se usó el antibiograma en el cual se empleó el método de Kirby Bauer (INS; 2002). Para ello las cepas fueron enfrentadas a 13 compuestos con efecto antibiótico: Amoxicilina (AMC), Ampicilina (AMP), Cefalexina (CEF), Ciprofloxacino (CIP), Cloranfenicol (CLO), Enrofloxacin (ENR), Gentamicina (GEN), Lincomicina (LIN), Ácido Nalidíxico (NAL), Neomicina (NEO), Nitrofurantoína (NTF), Sulfametoxazol-trimetoprim (SFT) y Tetraciclina (TET).

Con el método de Kirby Bauer se obtuvieron medidas del diámetro del halo de inhibición de cada disco de antibiótico, los cuales se agrupan en tres categorías de susceptibilidad: sensible (S), intermedio (I) y resistente (R) de acuerdo a tablas publicadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015). Los resultados se resumieron en cuadros donde se puede observar la frecuencia según la categorización del halo de inhibición para los antibióticos utilizados en el estudio.

Enriquecimiento y preparación del inóculo:

- Se preparó el Caldo Tripticasa de Soya (TSB) a razón de 30 gr en 1000 ml de agua.
- Se colocó 2 ml de TSB en el tubo de ensayo y se autoclavó.
- Con un ansa se cogió una colonia del vial que se descongeló a temperatura ambiente que contenía *Salmonella enterica* y se introdujo al tubo y se agitó para luego ser llevado a estufa a 37°C entre 2 a 6 h., hasta alcanzar turbidez.
- Los tubos con cepas aisladas fueron ajustadas a una turbidez de 0.5 en la escala de McFarland, equivalente a una población de 1.5×10^8 UFC/ml.

Preparación del agar Mueller Hinton

- Se preparó el agar Mueller Hinton a razón de 38gr en 1000ml de agua en un frasco de vidrio autoclavable.
- El medio ya disuelto se llevó al autoclave a 121°C y 1 atm de presión por 15 minutos.
- Se enfrió y homogenizo asegurándose de que el pH sea neutro (7).
- Se vertió el agar a las placas petri a razón de 25 ml por placa.
- Una vez solidificado, se realizó el control de calidad. Para ello se incubaron en una estufa a 37°C por 24 horas para descartar algún crecimiento de microorganismo oportuno.

Sembrado

- Al determinarse la turbidez de Mc Farland del inóculo, se introdujo un hisopo estéril a la suspensión para ser humedecido, se roto varias veces la punta del hisopo y se presionó en las paredes internas del tubo de ensayo para remover el exceso de líquido en la punta del hisopo.
- Se realizó el método de Kirby-Bauer para la prueba de antibiograma.
- Seguidamente con la punta del hisopo se siembra la superficie de las placas con agar Mueller Hinton en forma de estría, se repitió el proceso dos veces más, rotándose la placa en 60° para asegurar una buena distribución del inóculo, manteniéndose a temperatura ambiente por 20 minutos.
- Finalmente se sembró también en los bordes de la placa para ayudar a la distribución y desarrollo homogéneo del inóculo frente a los antibióticos.

Posicionamiento de los discos de antibióticos sobre las placas inoculadas

- En 2 placas con cada cepa bacteriana, se colocaron 13 discos (una placa con seis y la otra con siete) sobre la superficie del agar inoculado.
- Cada disco de antibiótico se puso en posición equidistante a los otros discos de antibiótico. El primer disco se colocó en la zona central de la placa y los siguientes en forma radial a fin de evitar superposiciones de las zonas de inhibición, también se evitó colocarlos muy próximos al borde de la placa ya que no se obtendrían zonas de inhibición circularmente completas.
- Se llevó a incubar a 37°C por 18 a 24 horas.

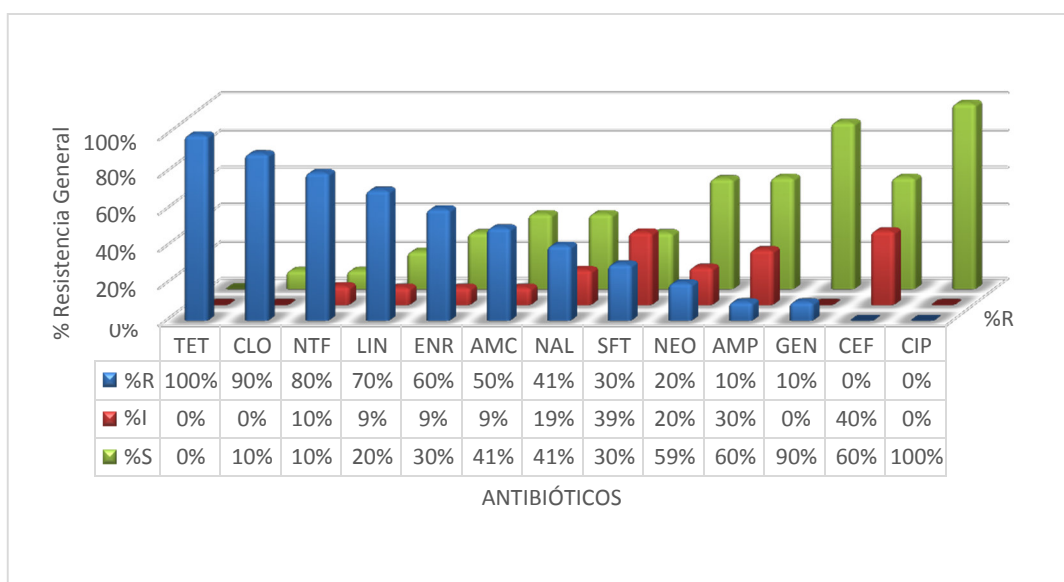
Lectura de las placas con antibióticos

- Pasado el tiempo de incubación, cada placa se sostuvo contra un fondo negro e iluminado con luz reflejada.
- Se examinó cada placa y se procedió a la medición del diámetro de las zonas de inhibición en milímetros. Se midió el diámetro de la zona de inhibición incluyendo el diámetro del disco de los antibióticos; utilizando la regla de Kirby-Bauer, la lectura obtenida se le aproximó al valor entero.
- Los tamaños de las zonas de inhibición fueron comparados con la tabla de estándares de antibióticos proporcionados por el CLSI. Obteniéndose de esta forma la información de la cantidad de cepas que son sensibles, intermedias y resistentes a los diferentes antibióticos.
- Los resultados fueron resumidos en cuadros donde se observa la frecuencia en las que las cepas de *Salmonella enterica* aislada, muestran resistencia a los antibióticos utilizados en el estudio.

IV. RESULTADOS

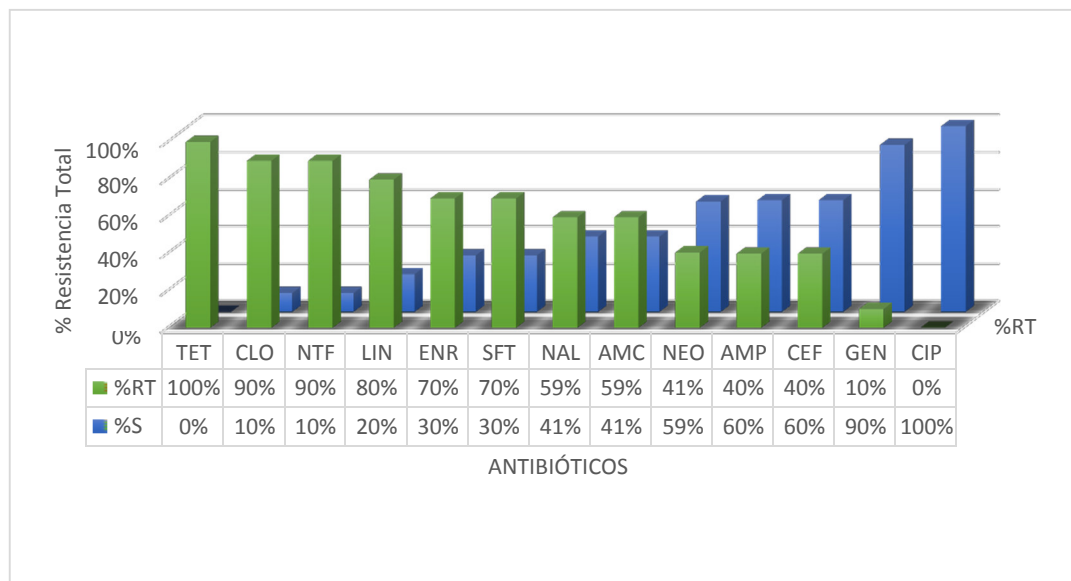
De las 148 cepas aisladas de *Salmonella enterica* analizadas, estas presentaron 100% de resistencia frente a tetraciclina, mientras que se presentó una sensibilidad del 100% en ciprofloxacino (Figura 1).

Figura 1. Distribución porcentual de la resistencia del total de cepas de *Salmonella enterica* de cerdos destinados a consumo(n=148) frente a 13 antibióticos.



También se evaluó en el presente estudio en conjunto la resistencia antibiótica total (resistente e intermedia), debido a que con una sensibilidad intermedia potencialmente la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. Así mismo encontramos que la tetraciclina seguía siendo el antibiótico común con mayor resistencia en cepas de heces y ganglios mesentéricos, a diferencia del ciprofloxacino que no hubo resistencia (Figura 2).

Figura 2. Distribución porcentual de la resistencia antibiótica total (resistentes e intermedios) del total de cepas de *Salmonella enterica* aisladas de cerdos destinados a consumo (n=148) frente a 13 antibióticos.



V. DISCUSIÓN

En el presente estudio, las cepas de *Salmonella enterica* aisladas de cerdos presentaron una resistencia del 100% a tetraciclina, seguido por el cloranfenicol (90%), enrofloxacin (60%) y ácido nalidíxico (41%). Estos resultados son superiores a los descritos por otros investigadores (García-Feliz *et al.*, 2008; Mejía *et al.*, 2008; De Jong *et al.*, 2014; Bonardi *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016); quienes atribuyen la resistencia frente a estos antibióticos al uso continuo en los tratamientos de infecciones y en muchos casos a que son usados como promotores de crecimiento, esto debido al libre acceso y disponibilidad (Van Duijkeren *et al.*, 2003; García-Feliz *et al.*, 2008; Iwu *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016).

Un problema alarmante es la existencia de resistencia hacia el cloranfenicol en el presente estudio, a pesar de estar prohibido desde el año 1994 en la Unión Europea como terapéutico en animales debido a que el consumo de carne con residuos de este antibiótico por parte del humano puede llegar a producir patologías como: fetotoxicidad, anemia aplásica, la supresión de la médula ósea, un mayor riesgo de leucemia infantil y el síndrome del bebé gris (Talero-Pérez *et al.*, 2014). En efecto, este antibiótico, que durante mucho tiempo ha estado disponible por ser de fácil acceso y económico, sigue siendo utilizado (Talero-Pérez *et al.*, 2014).

En el presente estudio, las cepas de *Salmonella enterica* aisladas de cerdos presentaron una resistencia del 50% a amoxicilina, seguido por la ampicilina (10%). Estos resultados son inferiores a los descritos por otros investigadores (Astorga *et al.*, 2007; Bonardi *et al.*, 2016; Calayag *et al.*, 2017; Fois *et al.*, 2017); quienes atribuyen la alta resistencia al uso continuo de estos medicamentos como agentes preventivos o terapéuticos en las granjas porcinas. Esta diferencia probablemente se deba a que en nuestro país no es común la administración de antibióticos de la familia de β -lactámicos en el alimento para cerdos, esto debido a que disminuye la absorción de estos antibióticos, entonces se tiene altas concentraciones del antibiótico no absorbido y esto probablemente ejerza una presión de selección en resistencia de la microflora intestinal (Agerso y Friis, 1998; Jensen *et al.*, 2004; Cameron, 2016).

Las cepas de *Salmonella enterica* aisladas de cerdos presentaron una resistencia de 30% a sulfametoxazol-trimetoprim. Este valor es similar a lo encontrado por los investigadores Vico *et al.* (2011) y Li *et al.* (2016); mientras otros investigadores reportaron resistencias más altas (Mateu *et al.*, 2002; De Jong *et al.*, 2014; Iwu *et al.* 2016), ellos atribuyen la alta resistencia al uso continuo e indebido de estos antibióticos como agente preventivo o terapéutico. El nivel de resistencia a esta combinación es preocupante ya que el cotrimoxazol (combinación de trimetoprim y sulfametoxazol) es el fármaco comúnmente utilizado para controlar las infecciones oportunistas en personas VIH positivas en Uganda. Por lo tanto, la baja resistencia observada a sulfametoxazol indicada en circunstancias apropiadas para tratar la salmonelosis en cerdos, es un hallazgo positivo desde la perspectiva de la salud animal y salud pública (Rajić *et al.*, 2004).

Por otro lado, las cepas de *Salmonella enterica* aisladas de cerdos presentaron una resistencia del 80% hacia nitrofurantoína. Estos resultados son mayores a lo reportado por Ibar *et al.* (2009) y Calayag *et al.* (2017). Calayag *et al.* (2017) atribuyen que la resistencia se debe a que los criadores de cerdos no se adhieren estrictamente a las políticas veterinarias establecidas, que prohíbe el uso de este antibiótico en animales productores de alimentos hace más de una década (Filipinas). La prohibición de este antibiótico se debe a que la droga al ser metabolizada produce metabolitos (3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), 1-aminohydantoin (AHD) y semicarbazide (SEM)) que persisten en los tejidos los cuales son causante de mutaciones y cáncer (Vass *et al.*, 2008). Por lo tanto, el uso de este antibiótico en animales de abasto debería estar prohibido ya que es un riesgo para el consumidor. Los valores encontrados probablemente se deban a que en nuestro país su uso es frecuente debido a que el antibiótico es eficaz contra bacterias gram-positivas y gram-negativas dentro de las que se incluye *Salmonella* y por ser de costo bajo.

En el presente estudio, las cepas de *Salmonella enterica* aisladas de presentaron resistencia del 20% a neomicina, seguido por gentamicina (10%). Estos resultados son superiores a los descritos por otros investigadores (Sisak *et al.*, 2006; Vico *et al.*, 2011; De Jong *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2016), los valores altos del presente estudio probablemente se deban a la generación de resistencia a los aminoglucósidos en *Salmonella* asociado a enzimas que modifican los grupos amino o hidroxilo de la molécula del antibiótico e impiden la unión del antibiótico al ribosoma, por lo tanto bloquea su actividad antibacteriana. Tenemos que la resistencia frente a gentamicina es producida por N-acetiltransferasas codificada por el gen AAC(3)-I y la resistencia frente a neomicina es producida por las enzimas modificadoras O- fosfotransferasas, N-acetiltransferasas codificada por APH(3')-II y AAC(2') respectivamente (Botana *et al.*, 2002; Michael *et al.*, 2006; Van Hoek *et al.*, 2011). Sin embargo, el continuo uso indebido estos aminoglucósidos también son un factor importante en el incremento de la resistencia generada en las cepas de *Salmonella* reportado en España por los investigadores Agustín *et al.* (2005) y Astorga *et al.* (2007).

Con respecto al antibiótico lincomicina, las cepas de *Salmonella enterica* presentaron una resistencia de 70%. Estos valores elevados probablemente estén relacionados a la presencia de resistencia cruzada con los macrólidos, en especial los macrólidos usados como promotores de crecimiento (espiramicina y tilosina). Esta resistencia cruzada entre los macrólidos y la lincosamidas se produce ya que ambos antibióticos tienen sitios similares de unión en el receptor ribosómico, dándose la resistencia por modificación del sitio diana mediado por reacciones de metilación en el punto de unión de la subunidad ribosómica 50s, la metilasa de RNAr (gen *erm*) es dada por transferencia de plásmidos (Botana *et al.*, 2002; Sumano y Ocampo, 2006). Las cepas bacterianas que albergan el gen serán fenotípicamente resistentes a todos o la mayoría de los antibióticos ML (EMA, 2011). Se indica que la resistencia cruzada entre los grupos macrólidos y lincosamidas aparece en bacterias aisladas de animales tratados con tilosina o en los que se usa esta sustancia como promotor de crecimiento (Botana *et al.*, 2002).

Las cefalosporinas son una familia de antibióticos que se usan tanto personas como animales. La mayoría de productores de cerdos están familiarizados con los antibióticos ceftiofur en producto veterinario y cefalexina de uso humano, los cuales se han usado para tratar problemas respiratorios en cerdos (Sumano y Ocampo, 2006; Daly, 2012). En el presente estudio, no se presentó resistencia a cefalexina en las cepas de *Salmonella enterica*. Los valores de sensibilidad fueron 60%. La elevada sensibilidad probablemente se deba a que este antibiótico no es de uso común en Medicina veterinaria, además de la prohibición de su uso por la FDA ya que es considerada un antibiótico importante para uso humano según el informe

técnico FDA Guidance for Industry #159. Esta prohibición se hace en el año 2008 y fue reafirmada en el 2012 (FDA, 2017b).

No se presentó resistencia en las cepas de *Salmonella enterica* hacia el ciprofloxacino. Esto coincide a los resultados descritos por otros investigadores (Hakanen *et al.*, 2006; Crump *et al.*, 2011; De Jong *et al.*, 2014; DANMAP, 2015) que trabajaron con cepas de *Salmonella* spp. aislados de animales (incluido el cerdo) y humanos. La elevada sensibilidad (100%) de los aislados de *Salmonella enterica* a este antibiótico clínicamente importante para medicina humana es un resultado positivo desde el punto de vista epidemiológico, puesto que las fluoroquinolonas son antibióticos de primera línea para el manejo del tratamiento de sepsis por gram-negativos (Mølbak *et al.*, 1999; Machado *et al.*, 2003).

En el presente estudio, encontramos que el 100 % (148/148) de cepas de *Salmonella enterica* aisladas, son resistentes a por lo menos a un antibiótico. Esto probablemente se deba a la posibilidad de que los animales han sido expuestos a dichas cepas bacterianas y que estas han ido adquiriendo resistencia probablemente por exposiciones constantes a antibióticos en niveles sub terapéuticos. Según la OMS en algunos países, aproximadamente el 80% del consumo total de antibióticos de importancia medica se da en el sector animal, principalmente para estimular el crecimiento en animales sanos (INS, 2018). En la actualidad los espectros de resistencia de las cepas MDR (resistencia a más de 3 familias de antibióticos importantes en la clínica humana) de las serovariedades de *Salmonella* se han expandido en los últimos años, según las agencias (FDA, 2013; OMS, 2014; CDC, 2016) quienes atribuyen que la resistencia probablemente se deba al uso excesivo de antibióticos en animales de producción y a la transmisión de elementos genéticos entre poblaciones microbianas de los mataderos considerando el ingreso diario de animales y microorganismos. Por lo tanto, en nuestro país hay la necesidad de establecer un monitoreo continuo en nuestro país para determinar si se están usando de manera adecuada los antibióticos.

VI. CONCLUSIONES

- Las 148 cepas de *Salmonella enterica* evaluadas presentó 100% de resistencia frente a tetraciclina.
- Se encontró que 100 % (148/148) de cepas de *Salmonella enterica* evaluadas, son resistentes a por lo menos a un antibiótico.

VII. RECOMENDACIONES

- En futuros estudios siguientes se recomienda la serotipificación para poder determinar que serovariedad de *Salmonella* son resistentes a cada tipo de antibiótico.
- Capacitar permanentemente al sector pecuario en el problema de resistencia antibiótica.
- Informar a las autoridades del sector salud del país sobre los reportes de resistencia frente a los antibióticos que son usados en humanos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. **Abatcha M, Zakaria Z, Kaur D, Thong K. 2014.** A trends of *Salmonella* and antibiotic resistance. *Advances in Life Science and Technology* 17: 9-21.
2. **Agerso H, Friis C. 1998.** Bioavailability of amoxicillin in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 21: 41-46.
3. **Agustín A, Carramiñana J, Rota C, Herrera A. 2005.** Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. from pigs at slaughter in Spain in 1993 and 2001. *Letters in applied microbiology* 41(1): 39-44.
4. **Arguello H, Carvajal A, Collazos J, García-Feliz C, Rubio P. 2012.** Prevalence and serovars of *Salmonella enterica* on pig carcasses, slaughtered pigs and the environment of four Spanish slaughterhouses. *Food Research International* 45(2): 905-912.
5. **Astorga R, Echeita A, Maldonado A, Valdezate S, Carbonero A, Aladueña A, Arenas A. 2007.** Surveillance and antimicrobial resistance of *Salmonella* strains isolated from slaughtered pigs in Spain. *Journal of Food Protection* 70(6): 1502-1506.
6. **Bager F, Emborg H, Monnet D. 2001.** DANMAP 2000: Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Denmark: Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency, Danish Veterinary Laboratory. ISSN 1600–2032. 52p.
7. **Bahnsen P, Fedorka-Cray P, Ladely S, Mateus-Pinilla N. 2006.** Herd-level risk factors for *Salmonella enterica* subsp. *enterica* in US market pigs. *Preventive veterinary medicine* 76(3-4): 249-262.
8. **Bermúdez PM, Rincón SM, Suárez MC. 2014.** Evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Salmonella* spp. aisladas en el beneficio porcino en Colombia. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública* 32(1): 88-94.

9. **Bezoen A, Van Haren W, Hanekamp J. 1999.** Emergence of a debate: AGPs and public health. Human health and growth promoters (AGPs) reassessing the risk. The Netherlands: Heidelberg Appeal Foundation. 126p.
10. **Bonardi S, Alpigiani I, Bruini I, Barili E, Brindani F, Morganti M, Cavallini P, Bolzoni L, Pongolini S. 2016.** Detection of *Salmonella enterica* in pigs at slaughter and comparison with human isolates in Italy. International Journal of Food Microbiology 218: 44-50.
11. **Borch E, Nesbakken T, Christensen H. 1996.** Hazard identification in swine slaughter with respect to foodborne bacteria. International Journal of Food Microbiology 30(1-2): 9-25.
12. **Botana L, Landoni M, Martín-Jiménez. 2002.** Farmacología y Terapéutica Veterinaria. España: Editorial Mc Graw Hill Interamericana. 734p.
13. **Boyle E, Bishop J, Grassi G, Finlay B. 2007.** *Salmonella*: from Pathogenesis to Therapeutics. Journal of Bacteriology 189(5): 1489-1495.
14. **Blanco M, Morán F, Pérez C. 2003.** Resistencia bacteriana. Valoración de antibacterianos. En: Vadillo S, Píriz S, Mateos E. Manual de Microbiología Veterinaria. España: McGraw-Hill. p133-144.
15. **Brenner D, Krieg N, Staley J, Garrity G. 2005.** Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 2nd ed. Vol 2. Proteobacteria Part B The Gammaproteobacteria. United States: Springer. p764 -790.
16. **Caffer MI, Terragno R, Binsztein N. 2008.** Manual de procedimientos: Diagnóstico y caracterización de *Salmonella* spp. Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas A.N.L.I.S. "Carlos Malbrán", Buenos Aires, Argentina. Centro Regional de Referencia del WHO Global Salm Surv para América del Sur. 9p.
17. **Calayag A, Paclibare P, Santos P, Bautista C, Rivera W. 2017.** Molecular characterization and antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* from swine slaughtered in two different types of Philippine abattoir. Food Microbiology 65: 51-56.
18. **Cameron K. 2016.** Evaluación del uso de antimicrobianos como factor de riesgo relacionado con la aparición de resistencia a cefalosporinas en *Escherichia coli* y *Salmonella* en cerdos. Tesis de Doctorado en Medicina y Sanidad Animal. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. 183p.
19. **Cardoen S, Van Huffel X, Berkvens D, Quoilin S, Ducoffre G, Saegerman C, Speybroeck N, Imberechts H, Herman L, Ducatelle R, Dierick K. 2009.** Evidence- based semiquantitative methodology for prioritization of foodborne zoonoses. Foodborne Pathogens and Disease 6(9): 1083-1096.

20. **Carranza C, Vargas J. 2012.** Uso de medicamentos en avicultura. Federación Nacional de Avicultores de Colombia. Revista Avicultores 197: p42-45 [Internet], [citado el 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.fenavi.org/images/stories/revistaavicultores/libros/revista-197/>
21. **[CDC] The Centers for Disease Control and Prevention. 2016.** CDC: Resistant *Salmonella* causes 6,200 illnesses a year. University of Minnesota: CIDRAP - Center for Infectious Disease Research and Policy Academic Health Center. [Internet], [16 mayo 2018]. Disponible en: <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/12/cdc-resistant-salmonella-causes-6200-illnesses-year>
22. **Côté S, Letellier A, Lessard L, Quessy S. 2004.** Distribution of *Salmonella* in tissues following natural and experimental infection in pigs. Canadian Journal of Veterinary Research 68(4): 241-248.
23. **[CLSI] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012.** Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Eleventh Edition. Wayne, PA: CLSI document M02-A11 Vol 32(1): 58p.
24. **[CLSI] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2015.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fifth Informational Supplement. Wayne, PA: CLSI document M100-S25 Vol 35(3): 236p.
25. **Crump J, Medalla F, Joyce K, Krueger A, Hoekstra R, Whichard J, Barzilay E, Emerging Infections Program NARMS Working Group. 2011.** Antimicrobial resistance among invasive nontyphoidal *Salmonella enterica* in the United States, national antimicrobial resistance monitoring system, 1996-2007. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 55:1148-1154.
26. **Daly R. 2012.** Cephalosporins in Swine Production: What are the Implications of New Rules?. South Dakota State University. iGrow: A Service of SDSU Extension. [Internet], [09 mayo 2018]. Disponible en: <http://igrow.org/livestock/pork/cephalosporins-in-swine-production-what-are-the-implications-of-new-rules/>
27. **[DANMAP] The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme. 2015.** Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Denmark: DANMAP. Annual reports. 142p.
28. **De Jong A, Smet A, Ludwing C, Stephan B, De Graef E, Vanrobaeys M, Haesebrouck F. 2014.** Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates from healthy pigs and chickens (2008-2011). Veterinary Microbiology 171(3-4):298-306.

29. **DuPont H, Whichard J. 2017.** Antimicrobial Resistance of *Shigella* spp., Typhoid *Salmonella*, and Non-typhoid *Salmonella*. In: Mayers D, Sobel J, Ouellette M, Kaye K, Marchaim D. Antimicrobial Drug Resistance. Clinical and Epidemiological Aspects, Volume 2. Second Edition. Switzerland: Springer. p959-968.
30. **Epstein S. 2015.** Chapter 103- Multidrug Resistant Infections. In: Silverstein D, Hopper K. Small Animal Critical Care Medicine. 2ed. United States: Elsevier. p537-540.
31. **[EFSA] European Food Safety Authority. 2017.** The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. EFSA Journal 15(2): 228p.
32. **[EMA] European Medicines Agency. 2011.** Reflection Paper on the Use of Macrolides, Lincosamides and Streptogramins (MLS) in Food-Producing Animals in the European Union: Development of Resistance and Impact on Human and Animal Health. [Internet], [10 abril 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/11/WC500099151.pdf
33. **[FDA] Food and Drug Administration. 2013.** Antimicrobial Resistance Guidances. Maryland: FDA. [Internet], [actualizado el 13 de noviembre de 2017, citado el 16 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm123614.htm>
34. **[FDA] Food and Drug Administration. 2017a.** FDA's Strategy on Antimicrobial Resistance - Questions and Answers. Maryland: FDA. [Internet], [actualizado el 20 de noviembre de 2017, citado el 15 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm216939.htm>
35. **[FDA] Food and Drug Administration. 2017b.** Cephalosporin Order of Prohibition Questions and Answers. Maryland: FDA. [Internet], [actualizado el 31 de octubre de 2017, citado el 8 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/ucm421538.htm>
36. **Fois F, Piras F, Torpdahl M, Mazza R, Consolati S, Spanu C, Scarano C, De Santis E. 2017.** Occurrence, Characterization, and Antimicrobial Susceptibility of *Salmonella enterica* in Slaughtered Pigs in Sardinia. Journal of Food Science 82(4):969-976.
37. **García-Feliz C, Collazos J, Carvajal A, Herrera S, Echeita M, Rubio P. 2008.** Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* isolates from apparently healthy and clinically ill finishing pigs in Spain. Zoonoses and Public Health 55(4): 195-205.

38. **García-Feliz C, Carvajal A, Collazos J, Rubio P. 2009.** Herd-level risk factors for faecal shedding of *Salmonella enterica* in Spanish fattening pigs. Preventive Veterinary Medicine 91(2-4): 130-136.
39. **Giguère S, Abrams-Ogg A, Kruth S. 2013.** Prophylactic Use of Antimicrobial Agents, and Antimicrobial Chemotherapy for the Neutropenic Patient. En: Giguère S, Prescott J, Dowling P. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. 5ed. USA: John Wiley & Sons, Inc. p359-378.
40. **Gomes-Neves E, Antunes P, Tavares A, Themudo P, Cardoso M, Gärtner F, Costa J, Peixe L. 2012.** *Salmonella* cross-contamination in swine abattoirs in Portugal: carcasses, meat and meat handlers. International Journal of Food Microbiology 157(1): 82-87.
41. **Goyache J, Briones V. 2003.** Géneros *Salmonella* y *Shigella*. En: Vadillo S, Píriz S, Mateos E. Manual de Microbiología Veterinaria. España: McGraw-Hill. p327-338.
42. **Hakanen A, Kotilainen P, Pitkänen S, Huikko S, Siitonen A, Huovinen P. 2006.** Reduction in fluoroquinolone susceptibility among non-typhoidal strains of *Salmonella enterica* isolated from Finnish patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 57(3): 569-572.
43. **Hald T, Vose D, Wegener H, Koupeev T. 2004.** A Bayesian Approach to Quantify the Contribution of Animal-Food Sources to Human Salmonellosis. Risk Analysis 24(1): 255-269.
44. **Harish BN, Menezes GA. 2011.** Antimicrobial resistance in typhoidal *Salmonellae*. Indian J Med Microbiol 29(3): 223-229.
45. **Harvey R, Cornelissen C, Fisher B. 2013.** Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiology. 3ed. United States: Lippincott Williams & Wilkins. 438p.
46. **Hendriksen R, Vieira A, Karlslose S, Lo Fo Wong D, Jensen A, Wegener H, Aarestrup F. 2011.** Global monitoring of *Salmonella* serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007. Foodborne Pathogens and Diseases 8(8): 887-900.
47. **Hernández M, Gómez-Laguna J, Luque I, Herrera-León S, Maldonado A, Reguillo L, Astorga, R. 2013.** *Salmonella* prevalence and characterization in a free-range pig processing plant: tracking in trucks, lairage, slaughter line and quartering. International journal of food microbiology 162(1): 48-54.
48. **Ibar M, Vigo G, Piñeyro P, Caffer M, Quiroga P, Perfumo C, Centrón D, Giacoboni G. 2009.** Serovariedades de *Salmonella enterica* subespecie *enterica* en porcinos de

- faena y su resistencia a los antimicrobianos. Revista argentina de microbiología 41(3): 156-162.
49. **[ICA] Instituto Colombiano Agropecuario. 2015.** Plan nacional subsectorial de vigilancia y control de residuos de medicamentos veterinarios y contaminantes químicos en bóvidos de carne y sus productos. Bogotá: Instituto Colombiano Agropecuario. [Internet], [15 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/Areas/Pecuaria/Servicios/Inocuidad-en-las-Cadenas-Agroalimentarias/Plan-Nacional-de-Residuos/PNR-carne-ICA-INVIMA-03-07-15.pdf.aspx>
 50. **Ikwap K, Erume J, Owiny D, Nasinyama G, Melin L, Bengtsson B, Lundeheim N, Fellstrom C, Jacobson M. 2014.** *Salmonella* species in piglets and weaners from Uganda: prevalence, antimicrobial resistance and herd-level risk factors. Preventive veterinary medicine 115(1-2): 39-47.
 51. **[INFOSAN] Red Internacional de Autoridades de Inocuidad de los alimentos. 2005.** Resistencia antimicrobiana a *Salmonella*. Ginebra: OMS. [Internet]. [21 marzo 2018] Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/No_03_Salmonella_Apr05_sp.pdf.
 52. **[INS] Instituto Nacional de Salud. 2002.** Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Serie de Normas Técnicas N°30. Perú: INS. [Internet]. [11 mayo 2018] Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/manual%20sensibilidad%202.pdf>
 53. **[INS] Instituto Nacional de Salud. 2018.** Resistencia a los antimicrobianos: Dejemos de administrar antibióticos a animales sanos para prevenir la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. Perú: INS. [Internet]. [10 mayo 2018] Disponible en: <http://antimicrobianos.ins.gob.pe/noticias/265-dejemos-de-administrar-antibioticos-a-animales-sanos-para-prevenir-la-propagacion-de-la-resistencia-a-los-antimicrobianos>
 54. **Iwu C, Chuks B, Chikwelu L, Kotze A, Ifeanyi A. 2016.** Multidrug-Resistant *Salmonella* Isolates from Swine in the Eastern Cape Province, South Africa. Journal of food protection 79(7): 1234-1239.
 55. **Jensen G, Lykkesfeldt J, Frydendahl K, Møller K, Svendsen O. 2004.** Pharmacokinetics of amoxicillin after oral administration in recently weaned piglets with experimentally induced *Escherichia coli* subtype O149: F4 diarrhea. American Journal of Veterinary Research 65(7): 992-995.
 56. **Li Y, Cai Y, Tao J, Kang X, Jiao Y, Guo R, Wang G, Pan Z, Jiao, X. 2016.** *Salmonella* isolated from the slaughterhouses and correlation with pork contamination in free market. Food Control 59: 591-600.

57. **Lo Fo Wong D, Dahl J, Stege H, Van Der Wolf P, Leontides L, Von Altrock A, Thorberg B. 2004.** Herd-level risk factors for subclinical *Salmonella* infection in European finishing-pig herds. Preventive veterinary medicine 62(4): 253-266.
58. **Machado M, Fabelo C, Martínez B. 2003.** Ciprofloxacino en el tratamiento ambulatorio. Medicentro Electrónica 7(4):1-7.
59. **Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, Harbarth S, Hindler J, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson D, Rice L, Stelling J, Struelens M, Vatopoulos A, Weber J, Monnet D. 2012.** Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection 18(3): 268-281.
60. **Majowicz S, Musto J, Scallan E, Angulo F, Kirk M, O'Brien S, Jones T, Fazil A, Hoekstra M. 2010.** The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. Clinical Infectious Diseases 50(6): 882-889.
61. **Mateu E, Martin M, Darwich L, Mejia W, Frias N, García F. 2002.** Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* strains isolated from swine in Catalonia, Spain. The Veterinary Record 150(5): 147-150.
62. **McVey D, Kennedy M, Chengappa M. 2013.** Veterinary Microbiology. 3ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell. 648p.
63. **Mejía W, Calatayud M, Zapata D, Quintero A, Sánchez D, Mateu E. 2008.** Sensibilidad a los antibióticos de cepas de *Salmonella* aisladas en granjas porcinas del estado Zulia. Revista Científica, FCV-LUZ 18(6): 674-681.
64. **Michael G, Butaye P, Cloeckaert A, Schwarz S. 2006.** Genes and mutations conferring antimicrobial resistance in *Salmonella*: an update. Microbes and Infection 8(7): 1898-1914.
65. **Mølbak K, Baggesen D, Aarestrup F, Ebbesen J, Engberg J, Frydendahl K, Gerner-Smidt P, Munk A, Wegener H. 1999.** An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. New England Journal of Medicine, 341(19), 1420-1425.
66. **Moxley R. 2013.** Enterobacteriaceae: *Salmonella*. En: McVey D, Kennedy M, Chengappa M. Veterinary Microbiology. 3ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell. p75- 84.
67. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2015.** [Internet], [29 noviembre 2017]. Disponible en: <http://www.minagri.gob.pe/portal/noticias-antiores/notas-2015/12954->

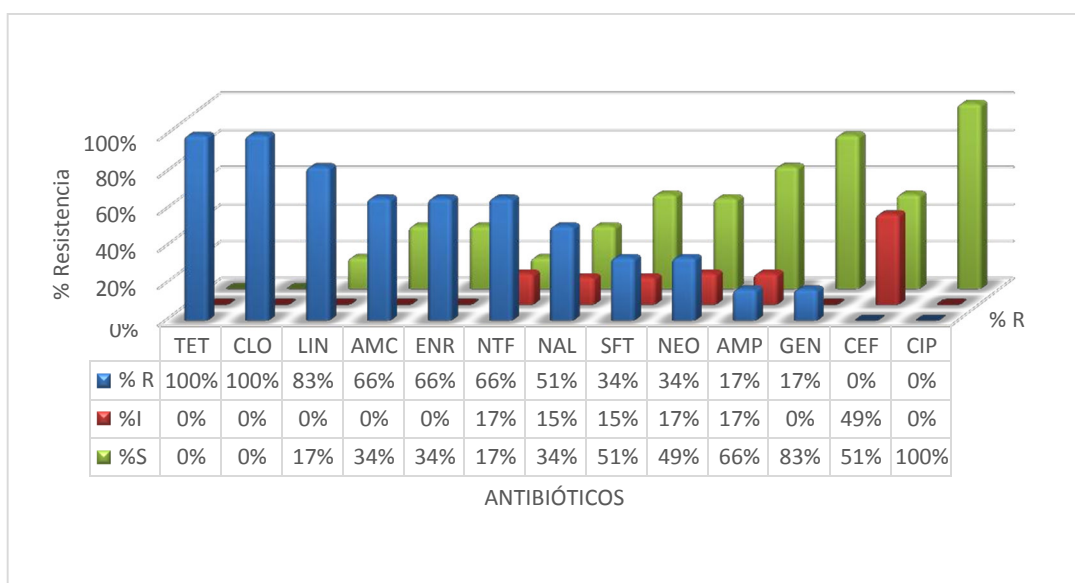
- ministro-juan-benites-promueve-el-consumo-de-cerdo-para-mejorar-la-alimentacion-de-los-consumidores.
68. **[OECD] Organisation for Economic Co-operation and Development. 2018.** Meat consumption. OECD Data. [Internet], [01 marzo 2018]. Disponible en: <https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm#indicator-chart>
 69. **[OMS] Organización Mundial de la Salud. 2014.** Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2014. Drug resistance. [Internet], [16 mayo 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
 70. **[OPS] Organización Panamericana de la Salud. 2011.** 51° CONSEJO DIRECTIVO. Mesa redonda sobre la resistencia a los antimicrobianos. Contener la resistencia a los antimicrobianos. Washington: OPS. [Internet], [21 marzo 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/HQ/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=16011&lang=es
 71. **[OPS] Organización Panamericana de la Salud. 2018.** Dejar de administrar antibióticos en animales sanos puede prevenir la propagación de la resistencia a los antibióticos. Washington: OPS. [Internet], [actualizado el 07 de noviembre de 2017, citado el 21 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13897&Itemid=135&lang=es
 72. **Plumb D. 2011.** Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th Edition. Wisconsin: PharmaVet Inc. 1299p.
 73. **Prescott J. 2013.** Antimicrobial Chemotherapy. En: McVey D, Kennedy M, Chengappa M. Veterinary Microbiology. 3ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell. p26-44.
 74. **Quinn P, Markey B, Leonard F, Fitzpatrick E, Fanning S. 2016.** Concise Review of Veterinary Microbiology. 2 Ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell. 197p.
 75. **Rajić A, McFall M, Deckert A, Reid-Smith R, Manninen K, Poppe C, Dewey C, McEwen S. 2004.** Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolated from finishing swine and the environment of 60 Alberta swine farms. Veterinary microbiology 104(3-4): 189-196.
 76. **Ramírez D, Goossens T. 2017.** Precision butyrate to support *Salmonella* control in pigs. Proagrica: Pig Progress. [Internet], [20 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.pigprogress.net/Health/Articles/2017/1/Precision-butyrate-to-support-Salmonella-control-in-pigs-83772E/>

77. **Restrepo J. 2006.** Fundamentos de Medicina Veterinaria: Terapéutica Veterinaria 2006-2007. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. 292p.
78. **Rodríguez-Baño J, Pascual A. 2004.** Microorganismos multirresistentes, ¿adquisición nosocomial o comunitaria?. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 22(9):505-506.
79. **Sánchez M. 2013.** Determinación de la prevalencia de enterobacterias del género *Salmonella* spp. en huevos frescos de gallina de empresas avícolas de la provincia del Tungurahua. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista. Quito: Universidad Central del Ecuador. 48p.
80. **Scallan E, Hoekstra R, Angulo F, Tauxe R, Widdowson M, Roy S, Jones J, Griffin P. 2011.** Foodborne illness acquired in the United States-major pathogens. *Emerging infectious diseases* 17(1): 7-15.
81. **Schlecht H, Bruno C. 2018.** Introducción a los fármacos antibacterianos. Manual MSD para profesionales. USA: Merck Sharp & Dohme Corp. [Internet], [20 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/introducci%C3%B3n-a-los-f%C3%A1rmacos-antibacterianos>
82. **Shrestha U, Ranaweera I, Kumar S, Ranjana K, Kakarla P, Singh Lakra W, He G, Andersen J, Varela M. 2015.** Multidrug Resistance Efflux Pumps of *Salmonella* entérica. En: Hackett C. *Salmonella: Prevalence, Risk Factors and Treatment Options*. United States: Nova Science Publishers Inc. p1-30.
83. **[SIEA] Sistema Integrado de Estadística Agraria. 2017.** Lima: Ministerio de Agricultura y Riego. [Internet], [29 noviembre 2017]. Disponible en: <http://siea.minagri.gob.pe/siea/?q=produccion-agricola-y-ganadera-2017>
84. **Sisak F, Havlickova H, Hradecka H, Rychlik I, Kolackova I, Karpiskova R. 2006.** Antibiotic resistance of *Salmonella* spp. isolates from pigs in the Czech Republic. *Veterinarni Medicina* 51(5): 303-310.
85. **Stevens M, Gray J. 2013.** *Salmonella* Infections in Pigs. En: Barrow P, Methner U. *Salmonella in Domestic Animals*. 2ed. United States: CAB International. p263-266.
86. **Su L, Chiu C, Chu C, Ou J. 2004.** Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: a global challenge. *Clinical Infectious Diseases* 39(4): 546-551.
87. **Sumano H, Ocampo L. 2006.** Farmacología Veterinaria. 3era Edición. México: Editorial Mc. Graw Hill. 1082p.

88. **Talero-Pérez Y, Medina O, Rozo-Núñez W. 2014.** Técnicas analíticas contemporáneas para la identificación de residuos de sulfonamidas, quinolonas y cloranfenicol. *Universitas Scientiarum* 19(1): 11-29.
89. **Uribe C, Suarez MC. 2006.** Salmonelosis no Tifoidea y su transmisión a través de alimentos de origen aviar. *Revista Colombia Médica* 37(2): 151-158.
90. **Vadillo S, Píriz S, Mateos E. 2003.** Manual de Microbiología Veterinaria. España: McGraw-Hill. 852p.
91. **Van der Wolf P, Bongers J, Elbers A, Franssen F, Hunneman W, Van Exsel A, Tielen M. 1999.** *Salmonella* infections in finishing pigs in The Netherlands: bacteriological herd prevalence, serogroup and antibiotic resistance of isolates and risk factors for infection. *Veterinary Microbiology* 67(4): 263-275.
92. **Van Duijkeren E, Wannet W, Houwers D, Van Pelt W. 2003.** Antimicrobial susceptibilities of *Salmonella* strains isolated from humans, cattle, pigs, and chickens in the Netherlands from 1984 to 2001. *Journal of Clinical Microbiology* 41(8): 3574-3578.
93. **Van Hoek A, Mevius D, Guerra B, Mullany P, Roberts A, Aarts H. 2011.** Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in Microbiology* 2(203):1-27.
94. **Vass M, Hruska K, Franek M. 2008.** Nitrofurant antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis. *Veterinari Medicina* 53(9): 469-500.
95. **Vico J, Rol I, Garrido V, San Román B, Grilló M, Mainar-Jaime R. 2011.** Salmonellosis in finishing pigs in Spain: prevalence, antimicrobial agent susceptibilities, and risk factor analysis. *Journal of food protection* 74(7): 1070-1078.
96. **Willeberg P. 2000.** *Salmonella* in Pork (SALINPORK): Pre-harvest and Harvest Control Options based on Epidemiologic, Diagnostic and Economic Research. Chapter VI. Surveillance and control options based on the epidemiology of *Salmonella* in pork and humans. Final Report. Dinamarca: Copenhagen. [Internet], [20 marzo 2018]. Disponible en: http://s3.amazonaws.com/zanran_storage/www.dfvf.dk/ContentPages/51870756.pdf
97. **Wu J, Ko W, Chiou C, Chen H, Wang L, Yan J. 2008.** Emergence of Qnr determinants in human *Salmonella* isolates in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62(6): 1269-1272.
98. **Zamudio M, Arias I, Luna M, Valenzuela A, Segovia E, Villanueva E. 2008.** Vigilancia de enfermedades transmitidas por alimentos en el Perú. Perú: Boletín Instituto Nacional de Salud 14(5- 6):103-104.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Distribución porcentual de la resistencia de cepas de *Salmonella enterica* aisladas de muestras de heces de cerdo destinados a consumo (n=89) frente a 13 antibióticos.



Anexo 2. Distribución porcentual de la resistencia de cepas de *Salmonella enterica* aisladas de muestras de ganglios mesentéricos de cerdos destinados a consumo (n=59) frente a 13 antibióticos.

